NỘI DUNG

- **Thông tin thuốc**

  Hướng dẫn chế độ truyền kéo dài của kháng sinh nhóm *Carbapenem* theo "Hiệp hội Dược sĩ về các bệnh truyền nhiễm" và "Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ" năm 2022.

- **Thông tin điều trị**

  Thông tin điều trị Hen đối với người lớn và trẻ từ 12 tuổi theo GINA 2022 và sự khác biệt so với GINA 2020.

- **Cảnh giác dược**

  Độc tính trên thận của việc phối hợp Vancomycin và Piperacillin/ Tazobactam.

HƯỚNG DẪN CHẾ ĐỘ TRUYỀN KÉO DÀI CỦA KHÁNG SINH NHÓM CARBAPENEM THEO HIỆP HỘI DƯỢC SĨ VỀ CÁC BỆNH TRUYỀN NHIỄM VÀ HIỆP HỘI BỆNH TRUYỀN NHIỄM HOA KỲ NĂM 2022

1. Hiệp hội Dược sĩ về các bệnh truyền nhiễm:

Theo cập nhật Bảng hướng dẫn chế độ truyền kéo dài của kháng sinh nhóm *Carbapenem* của *"Hiệp hội Dược sĩ về các bệnh truyền nhiễm"* sẽ dựa vào **ước tính độ thanh thải Creatininie** hoặc **tốc độ lọc cầu thận.**

Từ viết tắt:

- *IHD (Intermittent hemodialysis):* Chạy thận nhân tạo
- *PD (Peritoneal dialysis):* Thẩm phân phúc mạc
- *CRRT (Continuous renal replacement therapy):* Điều trị thay thế thận liên tục

Hoạt chất	CrCL(ml/phút)	Liều	Quãng đưa liều	Thời gian truyền
Imipenem	>70 ml/phút	500mg hoặc 1g	mỗi 6h	3h
	41-70 ml/phút	500mg hoặc 750mg	mỗi 8h	3h
	21 – 40 ml/phút	250mg hoặc 500mg	mỗi 6h	3h
	6 – 20 ml/phút hoặc IHD hoặc PD	250mg hoặc 500mg	mỗi 12h	3h
	CRRT	500mg	mỗi 6h	3h
Meropenem	≥50 ml/phút	1g hoặc 2g	mỗi 8h	3h
	25 – 49 ml/phút	1g hoặc 2g	mỗi 12h	3h
	10 – 24 ml/phút	500mg hoặc 1g	mỗi 12h	3h
	<10 ml/phút hoặc IHD	500mg hoặc 1g	mỗi 24h sau lọc	3h
	CRRT	1g hoặc 2g	mỗi 12h	3h

Bảng 1: Chế độ truyền kéo dài Carbapenem theo Hiệp Hội Dược sĩ về các bệnh truyền nhiễm năm 2022

Nguồn *https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F99434*

Các lưu ý:

- Các khuyến nghị về liều lượng CRRT dựa trên *Quy trình lọc máu thẩm tách liên tục* (Continuous veno-venous heamodia filtration - CVVHDF) với tốc độ dòng chảy 1 lít mỗi giờ và chức năng thận còn lại tối thiểu
- *Imipenem* được định lượng theo cả cân nặng và chức năng thận.
- Liều cao hơn của *Meropenem* được sử dụng cho những bệnh nhân bị nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương hoặc các bệnh nhiễm trùng đe dọa tính mạng khác như viêm cân hoại tử

2. Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ:

"Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ" cung cấp khuyến nghị về liều lượng kháng sinh Carbapenem trong điều trị nhiễm trùng ESBL-E, AmpC-E, CRAB, CRE.

Từ viết tắt:

- *ESBL-E (Extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacterales): Enterobacterales* sản xuất β-lactamase phổ rộng
- *CRE (Carbapenem-resistant Enterobacterales): Enterobacterales* kháng *Carbapenem*
- *AmpC-E (ApmC β-lactamase-producing Enterobacterales): Enterobacterales* sinh AmpC β-lactamase
- *CRAB (Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii): Acinetobacter baumannii* kháng *Carbapenem*

Nguồn *https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F99434*

Hoạt chất	Liều gợi ý	Thời gian truyền	Tác nhân gây bệnh
Imipenem-cilastatin	Nhiễm viêm bàng quang hoặc ESBL-E hoặc AmpC-E: 500mg mỗi 6h	30 phút	ESBL-E, AmpC-E, CRE, CRAB
	Nhiễm CRE và CRAB: 500mg mỗi 6h	3h	
Meropenem	Viêm bàng quang: 500mg mỗi 6h	30 phút	ESBL-E, AmpC-E, CRE, CRAB
	Nhiễm ESBL-E hoặc AmpC-E: 1-2g mỗi 8h	30 phút	
	Nhiễm CRE và CRAB: 2g mỗi 8h	3h	

Bảng 2: Chế độ truyền kéo dài Carbapenem theo IDSA (Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ) 2022

Nguồn *https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/amr-guidance/2.0/idsa-amr-guidance-v2.0.pdf#page=9*

THÔNG TIN ĐIỀU TRỊ HEN ĐỐI VỚI NGƯỜI LỚN VÀ TRẺ TỪ 12 TUỔI THEO GINA 2022 VÀ SỰ KHÁC BIỆT SO VỚI GINA 2020

Theo báo cáo mới nhất của Cơ quan Chiến lược Toàn cầu về kiểm soát và phòng ngừa Bệnh hen suyễn (Global Initiative for Asthma – GINA) sau khi kết hợp với thông tin khoa học mới từ các chuyên gia quốc tế trong Uỷ ban Khoa học GINA đã đưa ra bản cập nhật vào ngày 01 tháng 07 năm 2022. Hiện các bệnh viện đều đang tiến hành điều trị theo phác đồ mới của GINA 2022.

Các thông tin cập nhật mới về phác đồ điều trị liên quan đến thuốc đối với người lớn và trẻ từ 12 tuổi trở lên:

Từ viết tắt:

- *ICS* (*Inhaled corticosteroid*): Corticosteroid dạng hít
- *SABA (Short acting beta-2 agonists*): Đồng vận beta2 tác dụng ngắn
- *LABA (Long acting beta-2 agonist*): Đồng vận beta2 tác dụng dài
- *LTRA (Leukotriene receptor antagonists*): Đối kháng thụ thể leukotriene
- *OCS (Oral corticosteroid):* Corticosteroid dạng uống

1. Một vài điểm khác biệt về phác đồ điều trị so với GINA 2020:

- GINA 2022 với mong muốn giảm tỉ lệ tử vong do hen phế quản, tăng khả năng tiếp cận ICS-formoterol và hạn chế việc tăng nguy cơ xảy ra các đợt hen cấp nên đã tối ưu hoá hơn trong phác đồ điều trị so với năm 2020.
- Phác đồ điều trị hen theo GINA 2022 có phần cải tiến hơn là có thêm *"Các lựa chọn thuốc kiểm soát khác"* ngoài 2 phác đồ điều trị ưu tiên và thay thế.
- **Sự khác biệt:**

+ **Phác đồ điều trị ưu tiên**

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ ƯU TIÊN			
BẬC	**GINA 2020**	**GINA 2022**	**Khác biệt**
1	ICS-formoterol liều thấp khi cần	ICS-formoterol liều thấp khi cần	**Không phân tầng giữa bậc 1 và 2** do đã có nghiên cứu chứng minh rằng khi dùng ICS-formoterol khi cần thì nguy cơ xảy ra đợt cấp **tương**
2	ICS liều thấp mỗi ngày + SABA khi cần (cắt cơn)/		

Nguồn *https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf*

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ ƯU TIÊN			
BẬC	**GINA 2020**	**GINA 2022**	**Khác biệt**
	ICS-formoterol liều thấp khi cần		**tự hoặc thấp hơn**; số lần cấp cứu và quay lại viện **giảm** hơn so với dùng ICS liều thấp mỗi ngày + SABA khi cần.
3	ICS liều thấp – LABA + SABA khi cần (cắt cơn) *(Chỉ dùng ICS-formoterol liều thấp để cắt cơn với trường hợp bệnh nhân được kê đơn duy trì và cắt cơn với ICS-formoterol)*	ICS-formoterol liều thấp duy trì và cắt cơn	So với dùng ICS liều thấp – LABA + SABA khi cần thì **ICS-formoterol liều thấp làm giảm được nguy cơ xảy ra các đợt cơn hen cấp**. Mặc dù theo GINA 2020 vẫn có trường hợp dùng ICS-formoterol liều thấp để duy trì và cắt cơn nhưng vẫn còn **HẠN CHẾ** do quan điểm của người bệnh là **dùng SABA sẽ giảm được triệu chứng nhanh chóng.**
4	ICS liều trung bình – LABA + SABA khi cần (cắt cơn) *(Chỉ dùng ICS-formoterol liều thấp để cắt cơn với trường hợp bệnh nhân được kê đơn duy trì và cắt cơn với ICS-formoterol)*	ICS-formoterol liều trung bình duy trì + ICS-formoterol liều thấp để cắt cơn khi cần	Cũng **giống như bậc 3** sẽ giảm được nguy cơ cơn hen cấp và dù BN được kê đơn duy trì và cắt cơn bằng ICS-formoterol chỉ dùng **liều thấp**. Còn **năm 2022** sẽ dùng ICS-formoterol **liều trung bình để duy trì**
5	Thêm Tiotropium, cân nhắc ICS liều cao – LABA + SABA khi cần và đánh giá kiểu hình + liệu pháp bổ sung *(Chỉ dùng ICS-formoterol liều thấp*	Thêm LAMA, cân nhắc duy trì liều cao ICS-formoterol và đánh giá kiểu hình + liệu pháp bổ sung Dùng ICS-formoterol liều thấp để cắt cơn	Cũng **giống như bậc 4** sẽ giảm được nguy cơ cơn hen cấp và cân nhắc dùng ICS-formoterol **liều cao để duy trì.** Ngoài ra **không** dùng thêm Tiotropium mà thay vào đó dùng **LAMA** để thêm vào.

Nguồn *https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf*

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ ƯU TIÊN			
BẬC	**GINA 2020**	**GINA 2022**	**Khác biệt**
	để cắt cơn với trường hợp bệnh nhân được kê đơn duy trì và cắt cơn với ICS-formoterol)		

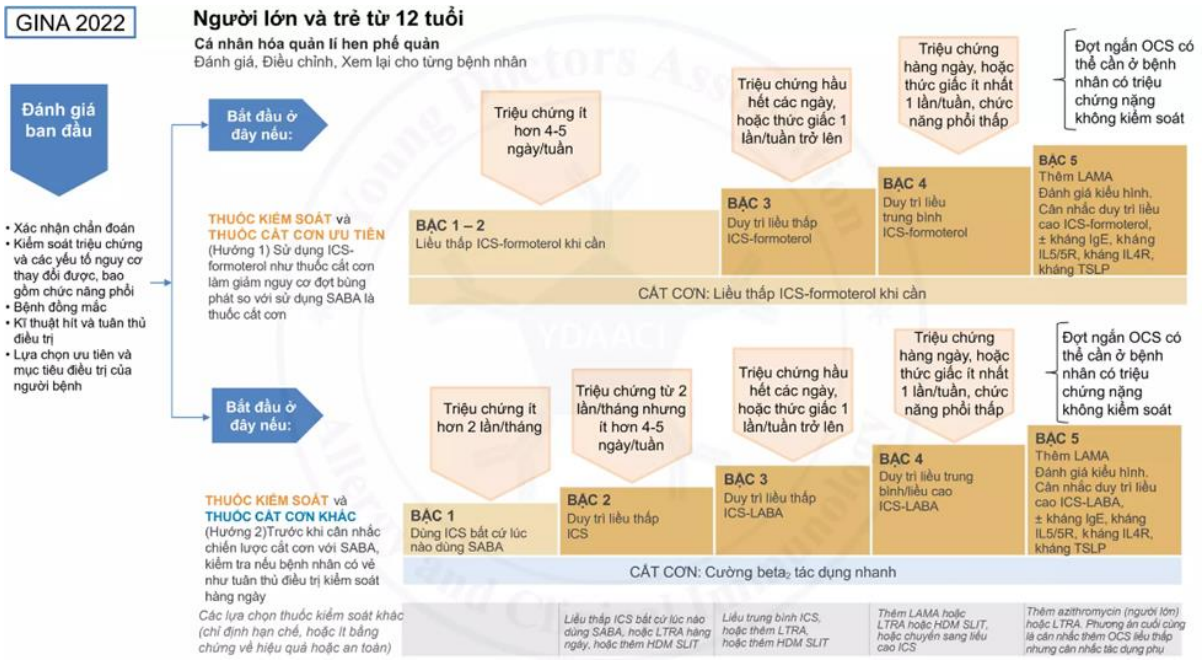
+ **Phác đồ điều trị thay thế:** phác đồ thuốc kiểm soát ưu tiên của GINA 2020 lại trở thành phác đồ thuốc kiểm soát thay thế của GINA 2022.

Giống nhau	Khác nhau
• Phân bậc theo triệu chứng • Thuốc cắt cơn: dùng SABA • Thuốc kiểm soát ở bậc 2,3,4	• Bậc 1: Do sử dụng **SABA để cắt cơn** nên phác đồ thuốc kiểm soát phải dùng ICS liều thấp mỗi khi dùng SABA chứ **không** dùng ICS-formoterol liều thấp khi cần. • Bậc 5: Vẫn cân nhắc ICS liều cao – LABA + SABA khi cần và đánh giá kiểu hình + liệu pháp bổ sung **nhưng** thay vì thêm Tiotropium thì đổi thành LAMA vì cho thấy sự **cải thiện trong chức năng phổi**

+ **Các lựa chọn thuốc kiểm soát khác khác**: dùng cho **chỉ định hạn chế hoặc có ít bằng chứng** về việc điều trị hiệu quả và an toàn thì **giống** với *"Phác đồ điều trị thay thế của GINA 2020"* **nhưng** không có thuốc kiểm soát khác cho bệnh nhân ở giai đoạn bậc 1. Vì bậc 1 là ở *giai đoạn hen nhẹ* thì chỉ có **2 phương pháp tối ưu** nhất là dùng ICS-formoterol liều thấp khi cần hoặc ICS liều thấp mỗi khi dùng SABA

Nguồn *https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf*

2. Thông tin điều trị hen đối với người lớn và trẻ từ 12 tuổi theo GINA 2022



- Dựa vào đánh giá ban đầu để chẩn đoán và lựa chọn ưu tiên về mục tiêu điều trị của người bệnh, giúp cho kiểm soát được các triệu chứng, các yếu tố nguy cơ có thể cải thiện và thay đổi được (bao gồm cả chức năng phổi). Đồng thời, giúp kiểm soát tốt các bệnh đi kèm.
- Ngoài ra cần phải hướng dẫn kỹ thuật hít và nguyên tắc điều trị để bệnh nhân tuân thủ các đợt điều trị đúng quy định giúp cho hiệu quả hơn trong việc kiểm soát cơn hen cấp.
- Có 2 phương pháp có thể được thực hiện để kiểm soát cơn hen:

  + **Phương pháp 1**: Kiểm soát và thuốc cắt cơn ưu tiên bằng liệu pháp MART

Bậc hen	Tần suất xuất hiện triệu chứng	Kiểm soát cơn hen	Cắt cơn hen
Bậc 1 - 2	Ít hơn 4 – 5 lần/ tuần	Liều thấp ICS/Formoterol khi cần	Liều thấp ICS/ Formoterol
Bậc 3	Hầu hết các ngày hoặc có thức giấc do hen 1 lần trong tuần hoặc hơn	Duy trì liều thấp ICS/ Formoterol	
Bậc 4	Hằng ngày hoặc có thức giấc do hen 1	Duy trì liều trung bình ICS/formoterol	

Nguồn *https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf*

Bậc hen	Tần suất xuất hiện triệu chứng	Kiểm soát cơn hen	Cắt cơn hen
	lần trong tuần hoặc hơn và suy giảm chức năng phổi		
Bậc 5	Không đáp ứng hoặc đáp ứng một phần với điều trị	Sử dụng thêm thuốc đối kháng thụ thể muscarinic (LAMA), các phương pháp điều trị sinh học khác. Xem xét dùng liều cao ICS/formoterol	

+ **Phương pháp 2**: Kiểm soát và thuốc cắt cơn thay thế

Bậc hen	Tần suất xuất hiện triệu chứng	Kiểm soát cơn hen	Cắt cơn hen
Bậc 1	2 lần/ tháng	ICS ngay khi hoặc sau khi dùng SABA	SABA (Chủ vân beta 2 tác dụng ngắn)
Bậc 2	2 lần/ tháng hoặc ít hơn 4 – 5 lần/ tuần	Duy trì liều thấp ICS	
Bậc 3	Hầu hết các ngày hoặc có thức giấc do hen 1 lần trong tuần hoặc hơn	Duy trì liều thấp ICS/LABA	
Bậc 4	Hằng ngày hoặc có thức giấc do hen 1 lần trong tuần hoặc hơn và suy giảm chức năng phổi	Duy trì liều trung bình ICS/LABA	
Bậc 5	Không đáp ứng hoặc đáp ứng một phần với điều trị	Sử dụng thêm thuốc đối kháng thúc thể muscarinic (LAMA), các phương pháp điều trị sinh học khác. Xem xét dùng liều cao ICS/formoterol	

- So sánh giữa 2 phương pháp trên:

Kiểm soát và thuốc cắt cơn ưu tiên	Kiểm soát và thuốc cắt cơn thay thế
- Ưu tiên sử dụng liều thấp ICS/ Formoterol để điều trị hen.	- Không phải ai cũng dùng ICS như trên được do đã điều trị ổn định trong nhiều năm khi điều trị cắt cơn bằng SABA mà

Nguồn *https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf*

Kiểm soát và thuốc cắt cơn ưu tiên	Kiểm soát và thuốc cắt cơn thay thế
- Cải thiện chức năng phổi, hạn chế trường hợp lên cơn hen kịch phát do việc sử dụng SABA đơn trị. - Dự phòng và cắt cơn bằng 1 ống hít.	không có gây ra các cơn hen cấp nặng và hiện tại khi sử dụng vẫn tuân thủ tốt. - Khi muốn lựa chọn phương pháp 2 để kiểm soát hen thì cần kiểm tra xem bệnh nhân có khả năng tuân thủ điều trị hằng ngày hay không vì nếu không sẽ gia tăng nguy cơ đợt hen cấp nặng

- Cuối cùng là tuỳ chọn **điều trị bổ sung cho 1 trong 2 phương pháp điều trị trên** khi có chỉ định hạn chế hoặc có ít bằng chứng về việc điều trị hiệu quả và an toàn.
  + **Bậc 1**: không có biện pháp bổ sung.
  + **Bậc 2**: Liều thấp ICS bất cứ lúc nào dùng SABA hoặc LTRA hàng ngày, hoặc thêm HDM SLIT.
  + **Bậc 3**: Liều trung bình ICS hoặc thêm LTRA hoặc thêm HDM SLIT.
  + **Bậc 4**: Thêm LAMA hoặc LTRA hoặc HDM SLIT hoặc chuyển sang ICS liều cao.
  + **Bậc 5**: thêm Azithromycin (người lớn) hoặc LTRA. Phương pháp cuối cùng là cân nhắc thêm OCS liều thấp cùng với cân nhắc tác dụng phụ.

ĐỘC TÍNH TRÊN THẬN CỦA VIỆC PHỐI HỢP VANCOMYCIN VÀ PIPERACILLIN/ TAZOBACTAM

Vancomycin là một lựa chọn đầu tay cho việc điều trị nhiễm khuẩn do *tụ cầu vàng kháng Methicillin* (MRSA). Tuy nhiên, thuốc có nguy cơ gây tổn thương thận cấp tính (AKI) do gây viêm thận kẽ và hoại tử ống thận cấp tính. Tỷ lệ xuất hiện độc tính trên thận liên quan đến Vancomycin dao động từ 5% đến 43%. Các thuốc có khả năng gây độc tính trên thận thường gặp bao gồm kháng sinh Aminoglycosid, Piperacillin/tazobactam, Amphotericin B, Acyclovir, các thuốc ức chế miễn dịch kháng calcineurin (Tacrolimus hoặc Ciclosporin) và thuốc cản quang đường tĩnh mạch. Trong đó, việc phối hợp Vancomycin và Piperacillin/Tazobactam được rất nhiều nghiên cứu quan tâm, đánh giá do sự gia tăng độc tính trên thận tương đối rõ ràng. Kể từ khi được báo cáo lần đầu tiên trong y văn vào năm 2011, tổn thương thận cấp liên quan đến phối hợp Vancomycin và Piperacillin/Tazobactam đã trở thành một vấn đề được quan tâm trong thực hành lâm sàng.

Đa số kết quả phân tích meta trên một số lượng lớn bệnh nhân cho thấy sử dụng phối hợp Vancomycin + Piperacillin/Tazobactam làm tăng nguy cơ AKI hơn so với sử dụng Vancomycin đơn độc hoặc Vancomycin phối hợp với 1 kháng sinh *β-lactam* khác (bao gồm Cefepim và Carbapenem). Đáng chú ý trên bệnh nhân người lớn phối hợp Vancomycin và Piperacillin/Tazobactam làm tăng nguy cơ AKI với tỷ số chênh (OR) từ 2 đến 3,5 lần so với sử dụng Vancomycin đơn độc, trong khi đó ở bệnh nhân nhi con số này lên đến 4,18-8,15 lần.

Cơ chế xuất hiện độc tính trên thận khi phối hợp Vancomycin và Piperacillin/ tazobactam đến nay chưa được chứng minh đầy đủ. Một trong những giả thuyết được đưa ra là Piperacillin/tazobactam làm hạn chế vận chuyển creatinin vào lòng ống thận do ức chế các chất trung gian vận chuyển của nó, làm giảm độ thanh thải của Vancomycin dẫn đến tích lũy thuốc tại thận làm tăng khả năng độc tính. Do đó, việc đánh giá AKI chỉ dựa trên nồng độ creatinin huyết thanh đơn thuần có thể chưa hoàn toàn chặt chẽ. Bên cạnh đó tổn thương thận có thể là hậu quả của tình trạng viêm thận kẽ dưới ngưỡng phát hiện trên lâm sàng liên quan đến Piperacillin/tazobactam có thể bị khuếch đại bởi stress oxy hóa do Vancomycin.

Phòng ngừa độc tính khi sử dụng Vancomycin:

- Chưa có khuyến cáo chính thức về chẩn đoán và điều trị nhưng nên tránh tối đa việc phối hợp Vancomycin với Piperacillin/ tazobactam.
- Có thể cân nhắc thay thế kháng sinh khác Vancomycin như: **Linezolid hoặc Daptomycin** tùy theo từng loại nhiễm khuẩn và kết quả kháng sinh đồ. Tuy nhiên Linezolid diệt vi khuẩn gram (+) kể cả *Enterococci* mặc dù không gây độc thận nhưng có nguy cơ gây tương tác thuốc tiềm tàng và độc tính trên huyết học khi sử dụng kéo dài. Còn Daptomycin cũng không gây độc thận nhưng chống chỉ định với viêm phổi.
- Khi bắt buộc phải dùng Vancomycin cần lựa chọn kháng sinh β-lactam khác có tác dụng chống *trực khuẩn mủ xanh* như **Cefepim** hoặc **Carbapenem** thay cho Piperacillin/tazobactam, tuy nhiên cần cân nhắc sử dụng hợp lý để tránh nguy cơ gia tăng đề kháng Carbapenem của các chủng *Acinetobacter baumanii* và *Enterobacteriaceae.*
- Khi bệnh nhân bắt buộc sử dụng đồng thời Vancomycin với Piperacillin/ tazobactam thì cần giám sát nồng độ thuốc trong máu TDM và sử dụng thông số AUC/MIC để đánh giá về hiệu quả và độ an toàn của Vancomycin .
- Khi sử dụng phác đồ phối hợp hai thuốc trên trong điều trị, cần **giám sát chặt chẽ chức năng thận hàng ngày** và lưu ý tránh tối đa phối hợp thêm các thuốc có khả năng gây độc tính trên thận khác như thuốc *kháng nấm amphotericin B,* thuốc ức chế miễn dịch Tacrolimus, thuốc lợi tiểu quai Furosemid, thuốc cản quang đường tĩnh mạch.
- Hướng dẫn cập nhật về TDM Vancomycin năm 2020 của các hiệp hội chuyên môn Hoa Kỳ khuyến cáo TDM Vancomycin với giá trị AUC mục tiêu trong khoảng từ 400 – 600 mg.h/L (với giả định MIC = 1 mg/L) nhằm đảm bảo hiệu quả cũng như hạn chế nguy cơ độc tính trên thận.
- Theo dõi đồng thời creatinin và cystatin C nên được xem xét để có thêm căn cứ đánh giá trong thực hành lâm sàng.